

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
FÜR DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M/39126-PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/09309	Internationales Anmelddatum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i> 30/11/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i> 01/12/1998
Anmelder : BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
 - in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

/EP 99/09309

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/16 B29C47/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 B29C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, WPI Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 729 748 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4. September 1996 (1996-09-04) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 2, Zeile 51 -Seite 3, Zeile 4 ---	1-6
A	US 5 350 584 A (MCQUELLAND GREGORY A ET AL) 27. September 1994 (1994-09-27) Spalte 6, Zeile 3 - Zeile 11 Spalte 6, Zeile 44 - Zeile 54 Anspruch 8; Beispiele 1-3 ---	1-6
A	US 4 176 967 A (BRINKMANN HEINZ ET AL) 4. Dezember 1979 (1979-12-04) Zusammenfassung; Abbildungen ---	1-4 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist	

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

4. Juli 2000

12/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Jensen, K

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 99/09309

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 889 430 A (MUELLER WERNER) 26. Dezember 1989 (1989-12-26) Zusammenfassung; Abbildungen ---	1,2
A	US 2 802 238 A (R. COLOMBO) 13. August 1957 (1957-08-13) Abbildungen 4,5 -----	1-4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

/EP 99/09309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 0729748	A 04-09-1996	US 5688510 A	WO 9513794 A	JP 2827511 B	18-11-1997 26-05-1995 25-11-1998
US 5350584	A 27-09-1994	AU 4542393 A	CA 2136435 A	CN 1081877 A	24-01-1994 06-01-1994 16-02-1994
		EP 0804167 A	JP 2793042 B	JP 7508280 T	05-11-1997 03-09-1998 14-09-1995
		WO 9400111 A			06-01-1994
US 4176967	A 04-12-1979	DE 2726962 A	CA 1099875 A	FR 2394388 A	04-01-1979 28-04-1981 12-01-1979
		GB 1599994 A	IT 1096719 B	JP 1387154 C	14-10-1981 26-08-1985 14-07-1987
		JP 54006058 A	JP 61055455 B	MX 147686 A	17-01-1979 27-11-1986 05-01-1983
		NL 7804243 A			19-12-1978
US 4889430	A 26-12-1989	DE 3815061 C	DE 58901917 D	EP 0340407 A	20-04-1989 03-09-1992 08-11-1989
		JP 2147228 A			06-06-1990
US 2802238	A 13-08-1957	BE 533182 A	DE 1037118 B	FR 1114047 A	
		GB 766608 A			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

Patentanwälte
Reitstötter, Kinzebach & Part.
From the INTERNATIONAL BUREAU
Eing. 13. März 2000
To:
Sternwartstr. 4 D-81633 München

KINZEBACH, Werner
Reitstötter, Kinzebach & Partner
Sternwartstr. 4
D-81679 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 02 March 2000 (02.03.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference M/39126-PCT	International application No. PCT/EP99/09309

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT (for all designated States except US)
BERNDL, Günther et al (for US)

International filing date : 30 November 1999 (30.11.99)

Priority date(s) claimed : 01 December 1998 (01.12.98)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau : 17 February 2000 (17.02.00)

List of designated Offices

EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
National : CA,JP,US

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase
- confirmation of precautionary designations
- requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Telephone No. (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 06 September 2000 (06.09.00)	
International application No. PCT/EP99/09309	Applicant's or agent's file reference M/39126-PCT
International filing date (day/month/year) 30 November 1999 (30.11.99)	Priority date (day/month/year) 01 December 1998 (01.12.98)
Applicant BERNDL, Gunther et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

30 June 2000 (30.06.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Manu Berrod
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

T
5

**VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

REC'D 11 OCT 2000

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M/39126-PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09309	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 30/11/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 01/12/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/16		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 30/06/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 09.10.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Smeets. D Tel. Nr. +49 89 2399 7492



THIS PAGE BLANK (USPS)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09309

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-7 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-6 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-6
Nein: Ansprüche

Erfinderische Tatigkeit (ET) Ja: Anspreche 1-6
Nein: Anspreche

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) Ja: Ansprüche 1-6
Nein: Ansprüche

THIS PAGE BLANK (verso)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09309

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPS),

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: EP-A-0 729 748 (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4. September 1996 (1996-09-04) in der Anmeldung erwähnt

1) Neuheit - Art. 33(1) und (2) PCT

Der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 der vorliegenden Anmeldung ist neu, weil ein Verfahren zum Herstellen von festen Darreichungsformen, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff, mittels einen Planetwalzenextruder, nicht zum Stand der Technik gehören.

Die Ansprüche 2-5 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf Neuheit.

Der Gegenstand von Anspruch 6 ist neu, weil die Verwendung eines Planetwalzenextruders zum extrudieren eines wärme- und/oder scherempfindlichen pharmazeutischen Gemisches nicht zum Stand der Technik gehören.

2) Erfinderische Tätigkeit - Art. 33(1) und (3) PCT

Das zu lösende Problem besteht darin, ein Verfahren zu entwickeln, wobei polymere Bindemittel und pharmazeutische Wirkstoffe ohne Auftreten hoher Scher- und Temperaturbelastungen plastiziert und vermischt werden können. Die vorliegende Erfindung löst dieses Problem, indem ein pharmazeutischer Wirkstoff und ein polymeres Bindemittel in einem Planetwalzenextruder gemischt werden.

Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik angesehen. Dieses

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Dokument (Seite 2, Zeile 45 - Seite 3, Zeile 8; Seite 4, Zeile 20 - 55) offenbart ein Verfahren zum Herstellen einer stabilen, pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend einen pharmazeutischen Wirkstoff und ein makromolekulares Additiv, mittels eines Multischneckenextruder, wobei die Schnecken zusammen greifen. Alle typen Extruder mit zwei oder mehrere Schnecken können eingesetzt werden zum Herstellen dieser Zusammensetzung.

Ein Planetwalzenextruder ist jedoch in D1 nicht erwähnt.

Außerdem ist in D1 nicht erwähnt, daß Extruder mit mehr als zwei Schnecken die zur Plastifizierung und Homogenisierung des pharmazeutisches Gemisches notwendigen Temperaturen beeinflussen.

Die Verwendung eines Planetwalzenextruders ist daher aus dem Stand der Technik nicht nahegelegt. Der Gegenstand von Ansprüche 1 und 6 erfüllt damit die Erfordernisse des PCT in bezug auf erforderliche Tätigkeit.

Die Ansprüche 2-5 sind vom Anspruch 1 abhängig und erfüllen damit ebenfalls die Erfordernisse des PCT in bezug auf erforderliche Tätigkeit.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

1) Kollidon 90 F (Beschreibung, Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1) ist ein Warenzeichen und ist nicht als Standardausdruck anerkannt (Art. 5 PCT).

2) Die auf die Seite 7 verwendete technische Bezeichnung "k Wert" ist in der Anmeldung nicht erklärt (Art. 5 PCT).

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Die Ansprüche 1-5 enthalten Bezugnahmen auf die Zeichnungen. Gemäß Regel 6.2 a) PCT dürfen Ansprüche nur dann Bezugnahmen enthalten, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/09309

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/857854
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

4

Applicant's or agent's file reference M/39126-PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP99/09309	International filing date (<i>day/month/year</i>) 30 November 1999 (30.11.99)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 01 December 1998 (01.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/16		
Applicant	BASF AKTIENGESELLSCHAFT	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 30 June 2000 (30.06.00)	Date of completion of this report 09 October 2000 (09.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

the international application as originally filed.

the description, pages 1-7, as originally filed,

pages _____, filed with the demand,

pages _____, filed with the letter of _____,

pages _____, filed with the letter of _____

the claims, Nos. 1-6, as originally filed,

Nos. _____, as amended under Article 19,

Nos. _____, filed with the demand,

Nos. _____, filed with the letter of _____,

Nos. _____, filed with the letter of _____

the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,

sheets/fig _____, filed with the demand,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____

the claims, Nos. _____

the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 99/09309**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**Reference is made to the following document:**

D1: EP-A-0 729 748 (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4
September 1996 (1996-09-04), mentioned in the application.

1) Novelty—PCT Article 33(1) and (2)

The subject matter of independent Claim 1 of the present application is novel because a method for producing solid preparations, which contain a pharmaceutical active substance, by a planetary roller extruder, does not exist in the prior art.

Claims 2-5 are dependent on Claim 1 and therefore likewise fulfil the PCT requirements for novelty.

The subject matter of Claim 6 is novel because the use of a planetary roller extruder for extruding a shear- and/or heat-sensitive pharmaceutical mixture is not part of the prior art.

2) Inventive step—PCT Article 33(1) and (3)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 99/09309

The problem to be solved involves the developing of a method in which polymeric binders and pharmaceutical active substances can be plasticized and mixed without the occurrence of high shear and temperature stress. The present invention solves this problem in that a pharmaceutical active substance and a polymeric binder are mixed in a planetary roller extruder.

Document D1 is regarded as the closest prior art. This document (page 2, line 45 to page 3, line 8; page 4, lines 20-55) discloses a method for producing a stable pharmaceutical composition, which contains a pharmaceutical active substance and a macromolecular additive, by means of a multi-screw extruder in which the screws mutually engage. All types of extruders having two or more screws can be used to produce this composition.

However, a planetary roller extruder is not mentioned in D1.

Furthermore, D1 also does not mention that extruders having more than two screws influence the temperatures necessary for the plastification and homogenization of the pharmaceutical mixture.

The use of a planetary roller extruder is therefore not obvious from the prior art. The subject matter of Claims 1 and 6 therefore fulfills the PCT requirements for inventive step.

Claims 2-5 are dependent on Claim 1 and therefore likewise fulfill the PCT requirements for inventive step.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/09309

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

- 1) Kollidon 90 F (description, Example 1 and comparative Example 1) is a trademark and is not recognized as a standard term (PCT Article 5).
- 2) The technical term "k value" used on page 7 is not explained in the application (PCT Article 5).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 99/09309**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-5 contain references to the drawings. According to PCT Rule 6.2(a), claims may only contain references when absolutely necessary.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Verfahren zum Herstellen fester Darreichungsformen mittels Schmelzextrusion

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen fester Darreichungsformen mittels Schmelzextrusion.

Im Gegensatz zu konventionellen Tablettierverfahren, die auf dem Verpressen von Pulvern oder Granulaten beruhen, wird bei der 10 Schmelzextrusion eine wirkstoffhaltige Schmelze eines thermoplastischen, wasserlöslichen oder wasserquellbaren Polymers verarbeitet. Verfahren zum Herstellen von Tabletten und anderen Darreichungsformen mittels Schmelzextrusion sind beispielsweise aus EP-A- 0 240 904, EP-A- 0 240 906, EP-A- 0 337 256, US-A-4 880 585 15 und EP-A-0 358 105 bekannt.

Man erzeugt dabei ein extrudierbares pharmazeutisches Gemisch durch Mischen und Aufschmelzen eines polymeren Bindemittels, wenigstens eines pharmazeutischen Wirkstoffs und gegebenenfalls 20 weiterer Additive. Zum Mischen und Aufschmelzen wird üblicherweise ein Extruder verwendet. Die einzelnen Komponenten können jedoch auch vor dem Einfüllen in den Extruder vermischt werden. Die wirkstoffhaltige Schmelze wird über eine oder mehrere Düsen, beispielsweise Schlitzdüsen im Extruderkopf in Form von Produkt- 25 strängen oder -bändern ausgepreßt. Die noch plastischen Produktstränge oder -bänder werden dann mit Hilfe geeigneter Werkzeuge zu Tabletten oder anderen Darreichungsformen, wie Zäpfchen oder Granulaten, geformt. Beispielsweise kann die extrudierte Schmelze durch ein Kalandrierverfahren mittels gegenläufig rotierender 30 Formwalzen zu der gewünschten Darreichungsform verpreßt werden. Dabei sind in einer oder in beiden Formwalzen Vertiefungen mit zu der gewünschten Tablette oder dem Zäpfchen komplementärer Form vorgesehen. Gemäß einer anderen bekannten Variante läßt man zwischen glatten Kalanderwalzen ein Band hindurchlaufen, das Vertie- 35 fungen oder Öffnungen in der gewünschten Tabletten- oder Zäpfchenform aufweist.

Als Extruder werden üblicherweise Einschnecken- oder Doppel-schneckenextruder verwendet. In dem europäischen Patent EP-B- 0 40 580 860 wird ein Verfahren zur Herstellung von festen pharmazeutischen Dispersionen beschrieben, bei dem ein Doppelschneckenextruder verwendet wird, der Knetscheiben aufweist. In der europäischen Patentanmeldung EP-A- 0 729 748 wird der Einsatz von Mehr-wellenextrudern bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusam- 45 mensetzungen erwähnt. Tatsächlich behandelt dieses Dokument jedoch nur Doppelschneckenextruder mit Knetscheiben. Extruder mit

mehr als zwei Schnecken werden weder in EP-B- 0 580 860 noch in EP-A- 0 729 748 beschrieben.

Derartige Doppelschneckenextruder weisen jedoch den Nachteil auf,
5 daß im Bereich der Knetscheiben punktuell auftretende Temperatur-
spitzen und hohe Scherbelastungen auf die zu plastifizierende
Masse einwirken. Dies stellt vor allem für die Extrusion von
wirkstoffhaltigen Schmelzen ein Problem dar, da zahlreiche Wirk-
stoffe äußerst wärmeempfindlich sind. Außerdem können bei her-
10 kömmlichen Doppelschneckenextrudern mit Knetscheiben nur solche
polymere Bindemittel und Additive verwendet werden, die unemp-
findlich gegenüber erhöhten Temperaturen und hoher Scherbelastung
sind. Diese Nachteile schränken die Bandbreite der herkömmlicher-
weise bei der Tablettenherstellung mittels Schmelzextrusion ver-
15 wendbaren Substanzen stark ein.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher ein Verfahren zum
Herstellen von festen Darreichungsformen mittels Schmelzextrusion
bereitzustellen, das es ermöglicht, die Ausgangssubstanzen des
20 extrudierbaren Gemisches, also insbesondere das polymere Binde-
mittel und die pharmazeutischen Wirkstoffe in schonender Weise,
insbesondere ohne Auftreten hoher Scher- und Temperaturbelastun-
gen zu plastifizieren und zu vermischen.

25 Gelöst wird diese Aufgabe durch das Verfahren gemäß beigefügtem
Hauptanspruch. Erfindungsgemäß wird zum Herstellen von festen
Darreichungsformen mittels Schmelzextrusion vorgeschlagen, ein
polymeres Bindemittel, wenigstens einen pharmazeutischen Wirk-
stoff und gegebenenfalls weitere Additive in einem Planetwalze-
30 nextruder zu mischen, aufzuschmelzen und anschließend in Form ei-
nes kontinuierlichen, plastischen Produktstranges zu extrudieren.

Überraschend wurde gefunden, daß es bei Verwendung eines Planet-
walzenextruders möglich ist, auch empfindliche Polymere, Werk-
35 stoffe und Additive in feste Darreichungsformen einzuarbeiten.

Planetwalzenextruder sind an sich bekannt und werden beispiels-
weise in Deutschland von der Firma Entex Rust & Mitschke GmbH,
Bochum, hergestellt.

40 Planetwalzenextruder sind kontinuierliche Schneckenknete, deren
Knetteil nach Art eines Planetenwalzwerkes ausgebildet ist. Wie
herkömmliche Ein- oder Doppelschneckenextruder besitzen auch Pla-
netwalzenextruder einen Materialeinzug, an den sich eine Plasti-
45 fizierungs- und Homogenisierungszone anschließt. Üblicherweise
ist vor der Austrittsdüse eine Kühlzone angeordnet, um das er-
hitzte Materialgemisch auf Extrusionstemperatur abzukühlen. Die

Plastifizierungs- und Homogenisierungszone weist eine zentrale Spindel auf, die typischerweise unter 45° verzahnt ist. Mit dieser Zentralspindel kämmen mehrere Planetenspindeln, die ihrerseits wieder in eine innen verzahnte, zylindrische Buchse eingreifen.

5 Wird die Zentralspindel angetrieben, so laufen die Planetenspindeln in einem Abwälzvorgang zwischen Buchse und Zentralspindel frei um. Sie sind nicht gelagert und schwimmen während des Betriebs in der zu extrudierenden Masse. Jede Planetenspindel stellt, soweit sich die Zähne mit der Zentralspindel bzw. der Innenver-

10 zahnung der Buchse in Eingriff befinden, eine Art Schraubenpumpe dar. Die zu plastifizierende Masse wird typischerweise axial in die Plastifizierungs- und Homogenisierungszone des Planetwalzenextruders eingeschoben und zwischen den umlaufenden Planetenspindeln und der Zentralspindel einerseits bzw. der innenverzahnten

15 Buchse andererseits sehr stark ausgewalzt.

Die zu plastifizierende Masse, die in das Spaltspiel der Verzahnung gelangt, wird dabei immer wieder einer kurzzeitigen punktförmigen Walzbeanspruchung unterworfen, aber aufgrund der abrollenden Bewegung der Planetenspindeln auf der Zentralspindel sofort wieder entspannt und freigelegt. Aufgrund dieser Dünnschichtverwalzung nimmt die Masse in sehr kurzer Zeit die erforderliche Plastifizierwärme auf und wird intensiv gemischt und geknetet und dabei homogenisiert.

25 Aufgrund ihres gegenüber Ein- und Doppelschneckenextrudern wesentlich höheren Wirkungsgrades bauen Planetwalzenextrudierer üblicherweise sehr kurz, so daß auch die Verweilzeiten der zu plastifizierenden Masse in der Plastifizierungs- und Homogenisierungszone sehr kurz sind.

Das plastifizierte und homogenisierte Material wird ggf. von einer nachgeschalteten kurzen Austragsschnecke erfaßt und kann durch Lochplatten oder sonstige Düsen extrudiert werden. Der Extruder kann jedoch auch ohne Düsenplatte ohne Druckaufbau betrieben werden.

Üblicherweise ist die Plastifizierungs- und Homogenisierungszone des Extruders temperierbar. Dazu können beispielsweise Heiz- oder
40 Kühlmittel durch den die Buchse umgebenden Gehäusemantel des Extruders geführt werden.

Besonders vorteilhaft ist der Planetwalzenextruder modularisch aus einzelnen Abschnitten aufgebaut, wobei die Auslegung der Walzen
45 und das Temperaturprofil für jeden Abschnitt separat optimiert werden kann.

Der Planetwalzenextruder zeichnet sich auch durch eine gute Selbstreinigung aus, was insbesondere bei der Herstellung von pharmazeutischen Erzeugnissen vorteilhaft ist.

5 Die zwischen den Walzwerken vorhandenen drucklosen Kammern gewährleisten eine gute Entgasung der zu plastifizierenden Masse.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es trotz der nur kurzzeitigen Temperatur- und Scherbeanspruchung möglich, eine optimale 10 Homogenisierung der Masse in kürzester Zeit zu erreichen. Bei der Herstellung von festen Lösungen erweist sich dies als vorteilhaft, da es gelingt, ohne Verwendung von Lösungsmitteln und hohen Temperaturen eine molekulardisperse Verteilung des Wirkstoffes in der Matrix zu erreichen.

15 Durchschnittlich liegen die zur Plastifizierung und Homogenisierung des pharmazeutisches Gemisches notwendigen Temperaturen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren, d.h. bei Verwendung eines Planetwalzenextruders, um ca. 20 °C niedriger als die mit herkömmlichen Extrusionsverfahren, d.h. bei Verwendung eines Zweischnecke-20 nextruders mit Knetscheiben, erforderlichen Temperaturen.

Vorteilhaft verwendet man einen Planetwalzenextruder der eine Zentralspindel und drei bis acht Planetspindeln aufweist.

25 Besonders bevorzugt verwendet man einen Planetwalzenextruder mit sechs Planetspindeln. Mit dieser Anordnung kann man das zu extrudierende Gemisch besonders effektiv vermischen und plastifizieren, ohne daß eine übermäßige Temperatur- und Scherbelastung des 30 Materials auftritt.

Aufgrund der guten Durchmischung und Plastifizierung des pharmazeutischen Gemisches benötigt der Planetwalzenextruder keine Knetscheiben. Die oben beschriebenen Nachteile, die etwa beim 35 Einsatz von Doppelschneckenextrudern mit Knetscheiben auftreten, werden mit dem erfindungsgemäßen Verfahren vermieden.

Die Verweilzeit des pharmazeutischen Gemisches in dem Planetwalzenextruder ist kurz und beträgt bevorzugt, abhängig von der 40 Drehzahl der Zentralspindel und der Länge des Walzenteils, etwa 0,5 bis 2 Minuten.

Da mit dem erfindungsgemäßen Verfahren die zu plastifizierende Masse keinen länger anhaltenden Temperatur- und Scherbeanspruchungen 45 ausgesetzt ist, eignet sich ein Planetwalzenextruder insbesondere zum Extrudieren von Massen, die wärme- oder scheremp-

findliche Substanzen enthalten, wobei es sich dabei um Wirk-, Hilfs- oder Zusatzstoffe handeln kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch die Verwendung eines Planetwalzenextruders zum Extrudieren eines wärmeempfindlichen pharmazeutischen Gemisches.

Der Begriff "Darreichungsform" im Sinne der vorliegenden Erfindung ist breitest möglich zu verstehen. Er ist weder an eine bestimmte Form, noch eine bestimmte Anwendung gebunden. Er umfaßt daher beispielsweise Tabletten zur peroralen Anwendung, Zäpfchen zur rektalen Anwendung, Pellets, Granulate oder auch größere Formen, wie Würfel, Blöcke (Quader) oder zylindrische Formen. Das erfindungsgemäße Verfahren ist zur Herstellung von beliebigen Darreichungsformen geeignet, die etwa als Arzneimittel, Pflanzenbehandlungsmittel, Futtermittel und Nahrungsmittel, sowie zur Abgabe von Riechstoffen und Parfümölern Verwendung finden.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Einzige Bedingung ist dabei, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration, bezogen auf das Gesamtgewicht der Darreichungsform, im Bereich von 0 bis 90, vorzugsweise von 0,1 bis 60 liegen. Der Begriff Wirkstoff umfaßt im vorliegenden Zusammenhang auch beliebige Wirkstoffkombinationen. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind beispielsweise auch Vitamine. Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin und Captopril.

35

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich aber insbesondere für wärmeempfindliche Substanzen, wie beispielsweise Enzyme, Peptide, Vitamine, Hormone, Insulin, Pflanzenextrakte, Dihydropyridinderivate, Antibiotika, wie beispielsweise Makrolide oder Zytostatika.

40 Besonders geeignet ist das erfindungsgemäße Verfahren auch zur Extrusion von Pflanzenextrakten und anderen natürlichen Wirkstoffen.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Herstellung von festen Darreichungsformen, die solche Polymere enthalten, die aufgrund ihres hohen Molekulargewichts oder ihrer Thermolabilität bei der Extrusion in Zweischneckenextrudern Ab-

bauerscheinungen unterliegen, beispielsweise einem oxidativen Abbau, Depolymerisation, Molekulargewichtsabbau, Eliminierung von Seitengruppen, oder die chemische Reaktionen mit anderen Komponenten der Formulierung eingehen.

5

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmasse aller Komponenten im Bereich von 50 bis 250 °C, vorzugsweise 60 bis 180 °C und besonders bevorzugt im Bereich von 80 bis 150 °C erweichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur des Gemisches muß daher unter 200 °C, vorzugsweise unter 150 °C und besonders bevorzugt unter 130 °C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Geeignete polymere Bindemittel sind beispielsweise beschrieben in WO 97/15291.

15

Als polymere Bindemittel werden für die Schmelzextrusion pharmazeutischer Wirkstoffe bevorzugt eingesetzt: Polymere oder Copolymerate von N-Vinylpyrrolidon, Eudragittypen (Acrylharze) oder Cellulosen. Dabei sind besonders bevorzugt: Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, wie Vinylacetat, Poly(hydroxyalkylacrylate), Poly(hydroxyalkylmethacrylate), Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen oder Hydroxyalkylcellulosen.

25 Das extrudierbare Gemisch kann neben dem polymeren Bindemittel und dem (oder den) Wirkstoff(en) auch übliche Zusätze enthalten, beispielsweise Weichmacher, Schmiermittel, Fließmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren oder Netz-, Konservierungs-, Spreng- Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel. Ebenso können übliche 30 galenische Hilfsmittel, z.B. Streckmittel bzw. Füllstoffe enthalten sein. Geeignete Zusätze und galenische Hilfsmittel sind beispielsweise beschrieben in WO 97/15291.

Der typische Aufbau eines Planetwalzenextruders ist in der 35 Schnittansicht der beigefügten Figur dargestellt.

Der Planetwalzenextruder 10 weist in seinem Plastifizierungs- und Homogenisierungsbereich einen temperierbaren, im wesentlichen zylindrischen Gehäusemantel 11 auf, an dessen Innenwand eine Buchse 12 angeordnet ist, auf deren Innenfläche eine spiralförmige Nut 12a ausgespart ist. Zentral im Inneren der Buchse 12 ist eine antriebbare Zentralspindel 13 drehbar gelagert, die von mehreren frei umlaufenden Planetenspindeln 14 umgeben ist. Jede Planetenspindel 14 kämmt mit ihrer spiralförmigen Mantelfläche 14a sowohl 45 mit der spiralförmigen Mantelfläche 13a der Zentralspindel 13 als auch mit der Innenspirale 12a der Buchse 12. Die Buchse 12 ist drehfest im Gehäuse des Planetwalzenextruders 10 angeordnet. Für

die umlaufenden Planetenspindeln 14 ist am Extruderende ein in der Schnittdarstellung der beigefügten Figur nicht erkennbarer Anlauftring angeordnet.

5 Beispiel 1:

Herstellung einer festen Lösung von Ibuprofen in einer Matrix aus Kollidon 90 F unter Verwendung eines Planetwalzenextruders

10 30 Gew.% Ibuprofen wurden mit 69,5 Gew.% Kollidon 90 F mit einem k Wert von 90 und 0,5 Gew. % Aerosil 200 in einem Planetwalzenextruder extrudiert.

Der Planetwalzenextruder hatte eine Zentralspindel mit einem Durchmesser von 43 mm, die von sechs Planetenspindeln mit Durchmessern von jeweils 20 mm und einer Länge von jeweils 398 mm umgeben war. Bei einer Drehzahl von 40 U/min wurden mit einem Durchsatz von 5 kg/h extrudiert.

20 Die Plastifizierung und Homogenisierung erfolgte bei einer maximalen Temperatur im Extruder von 150 °C.

Der k Wert von Kollidon betrug nach der Extrusion 85.

25

Vergleichsbeispiel 1:

Herstellung einer festen Lösung von Ibuprofen in einer Matrix aus Kollidon 90 F unter Verwendung eines Doppelschneckenextruders

30

30 Gew.% Ibuprofen wurden mit 69,5 Gew.% Kollidon 90 F mit einem k Wert von 90 und 0,5 Gew. % Aerosil 200 in einem ZSK-Zweiwelleextruder der Fa. Werner & Pfleiderer bei einer Drehzahl von 100 U/min und einem Durchsatz von 2 kg/h extrudiert.

35

Für eine zufriedenstellende Plastifizierung und Homogenisierung war eine maximale Temperatur im Extruder von 190 °C erforderlich.

Der k Wert von Kollidon betrug nach der Extrusion nur noch etwa **40** 70.

Patentansprüche

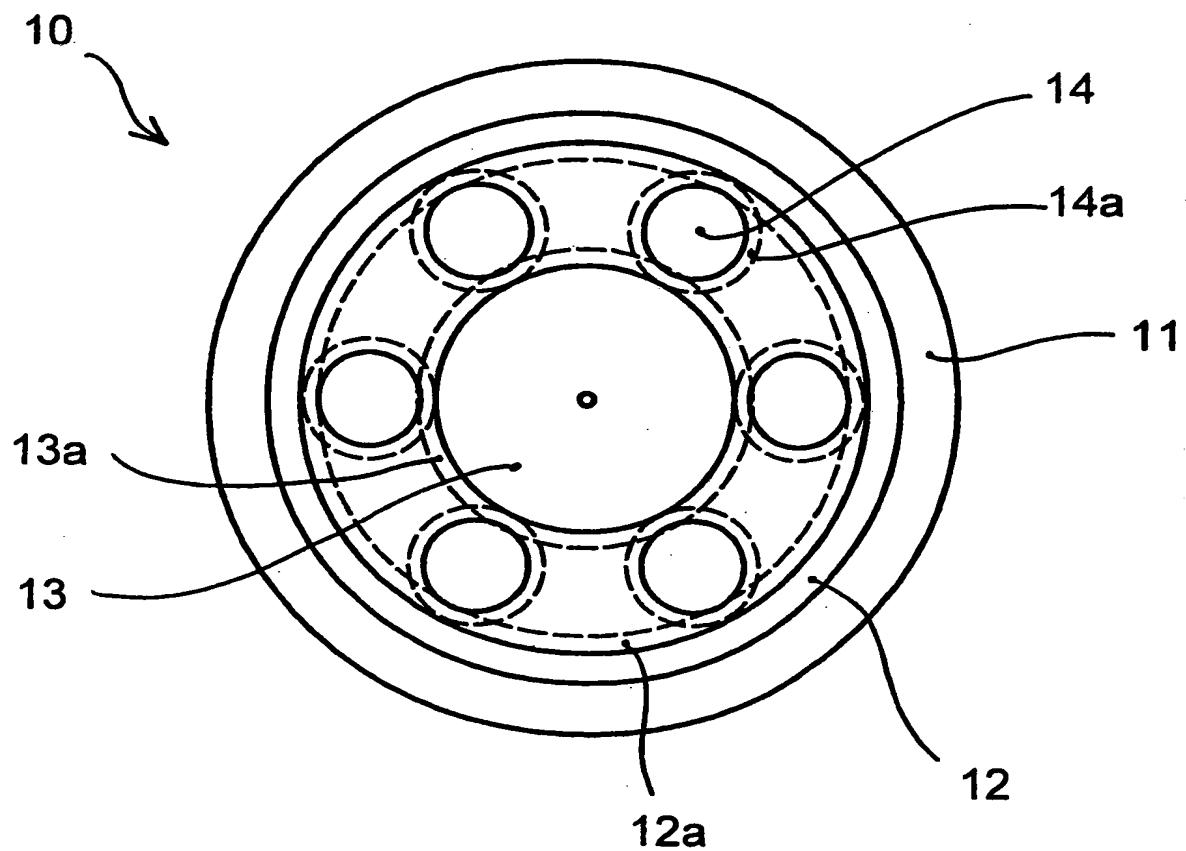
1. Verfahren zum Herstellen von festen Darreichungsformen mittels Schmelzextrusion, wobei man ein polymeres Bindemittel, wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls weitere Additive in einem Extruder mischt und aufschmilzt und anschließend einen kontinuierlichen, plastischen Produktstrang extrudiert, dadurch gekennzeichnet, daß man als Extruder einen Planetwalzenextruder (10) verwendet.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Planetwalzenextruder (10) mit einer Zentralspindel (13) und drei bis acht Planetenspindeln (14) verwendet.
3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Planetwalzenextruder (10) mit sechs Planetenspindeln (14) verwendet.
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Planetwalzenextruder (10) ohne Knetscheiben verwendet.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Drehzahl der Zentralspindel (14) des Planetwalzenextruders (10) so einstellt, daß die Verweilzeit eines zu extrudierenden pharmazeutischen Gemisches in dem Extruder (10) etwa 0,5 bis 2 Minuten beträgt.
6. Verwendung eines Planetwalzenextruders zum Extrudieren eines wärme- und/oder scherempfindlichen pharmazeutischen Gemisches.

35

40

45

1 / 1

**Fig.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/16, B29C 47/42		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/32169 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 2000 (08.06.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/09309 (22) Internationales Anmeldedatum: 30. November 1999 (30.11.99)		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 198 55 440.0 1. Dezember 1998 (01.12.98) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 26. Oktober 2000 (26.10.00)	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BERNDL, Gunther [DE/DE]; Am Dörrling 7, D-67273 Herxheim (DE). KOTRADA, Stephan [DE/DE]; Albert-Einstein-Allee 17a, D-67117 Limburgerhof (DE). KESSLER, Thomas [DE/DE]; Mutterstadter Strasse 113, D-67105 Schifferstadt (DE). LANGE, Armin [DE/DE]; Furtwänglerstrasse 7, D-69121 Heidelberg (DE). HOFMANN, Jürgen [DE/DE]; Münchbuschweg 30c, D-67069 Ludwigshafen (DE). REINHOLD, Ulrich [DE/DE]; Hilgardstrasse 18, D-67346 Speyer (DE).			
(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Stemwartzstr. 4, D-81679 München (DE).			

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING SOLID FORMS OF ADMINISTRATION BY MELT EXTRUSION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM HERSTELLEN FESTER DARREICHUNGSFORMEN MITTELS SCHMELZEXTRUSION

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing solid forms of administration by means of melt extrusion. A polymer binder, at least one pharmaceutical active agent and optionally, other additives are mixed and the mixture is melted in an extruder and then extruded in the form of a continuous plastic product strand. The inventive method is characterised in that the extruder used is a planetary roller extruder (10) which preferably has one central spindle (13) and six planetary spindles (14).

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von festen Darreichungsformen mittels Schmelzextrusion. Dabei mischt man ein polymeres Bindemittel, wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls weitere Additive, schmilzt das Gemisch in einem Extruder auf und extrudiert es anschließend in Form eines kontinuierlichen, plastischen Produktstranges. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man als Extruder einen Planetenwalzenextruder (10) verwendet, der bevorzugt eine Zentrale Spindel (13) und sechs Planetenspindeln (14) aufweist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/EP 99/09309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K9/16 B29C47/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 B29C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, WPI Data, EP0-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 729 748 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4 September 1996 (1996-09-04) cited in the application abstract page 2, line 51 -page 3, line 4 ---	1-6
A	US 5 350 584 A (MCCLELLAND GREGORY A ET AL) 27 September 1994 (1994-09-27) column 6, line 3 - line 11 column 6, line 44 - line 54 claim 8; examples 1-3 ---	1-6
A	US 4 176 967 A (BRINKMANN HEINZ ET AL) 4 December 1979 (1979-12-04) abstract; figures ---	1-4 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

4 July 2000

12/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jensen, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Initial Application No PCT/EP 99/09309

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 889 430 A (MUELLER WERNER) 26 December 1989 (1989-12-26) abstract; figures ----	1,2
A	US 2 802 238 A (R. COLOMBO) 13 August 1957 (1957-08-13) figures 4,5 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0729748	A 04-09-1996	US 5688510 A		18-11-1997
		WO 9513794 A		26-05-1995
		JP 2827511 B		25-11-1998
US 5350584	A 27-09-1994	AU 4542393 A		24-01-1994
		CA 2136435 A		06-01-1994
		CN 1081877 A		16-02-1994
		EP 0804167 A		05-11-1997
		JP 2793042 B		03-09-1998
		JP 7508280 T		14-09-1995
		WO 9400111 A		06-01-1994
US 4176967	A 04-12-1979	DE 2726962 A		04-01-1979
		CA 1099875 A		28-04-1981
		FR 2394388 A		12-01-1979
		GB 1599994 A		14-10-1981
		IT 1096719 B		26-08-1985
		JP 1387154 C		14-07-1987
		JP 54006058 A		17-01-1979
		JP 61055455 B		27-11-1986
		MX 147686 A		05-01-1983
		NL 7804243 A		19-12-1978
US 4889430	A 26-12-1989	DE 3815061 C		20-04-1989
		DE 58901917 D		03-09-1992
		EP 0340407 A		08-11-1989
		JP 2147228 A		06-06-1990
US 2802238	A 13-08-1957	BE 533182 A		
		DE 1037118 B		
		FR 1114047 A		
		GB 766608 A		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen
PCT/EP 99/09309

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/16 B29C47/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B29C A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, WPI Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 729 748 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 4. September 1996 (1996-09-04) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 2, Zeile 51 -Seite 3, Zeile 4 ---	1-6
A	US 5 350 584 A (MCQUELLAND GREGORY A ET AL) 27. September 1994 (1994-09-27) Spalte 6, Zeile 3 - Zeile 11 Spalte 6, Zeile 44 - Zeile 54 Anspruch 8; Beispiele 1-3 ---	1-6
A	US 4 176 967 A (BRINKMANN HEINZ ET AL) 4. Dezember 1979 (1979-12-04) Zusammenfassung; Abbildungen ---	1-4 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

4. Juli 2000

12/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Jensen, K

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/09309

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 889 430 A (MUELLER WERNER) 26. Dezember 1989 (1989-12-26) Zusammenfassung; Abbildungen ---	1,2
A	US 2 802 238 A (R. COLOMBO) 13. August 1957 (1957-08-13) Abbildungen 4,5 -----	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur gleichen Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/09309

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
EP 0729748	A 04-09-1996	US WO JP	5688510 A 9513794 A 2827511 B		18-11-1997 26-05-1995 25-11-1998
US 5350584	A 27-09-1994	AU CA CN EP JP JP WO	4542393 A 2136435 A 1081877 A 0804167 A 2793042 B 7508280 T 9400111 A		24-01-1994 06-01-1994 16-02-1994 05-11-1997 03-09-1998 14-09-1995 06-01-1994
US 4176967	A 04-12-1979	DE CA FR GB IT JP JP JP MX NL	2726962 A 1099875 A 2394388 A 1599994 A 1096719 B 1387154 C 54006058 A 61055455 B 147686 A 7804243 A		04-01-1979 28-04-1981 12-01-1979 14-10-1981 26-08-1985 14-07-1987 17-01-1979 27-11-1986 05-01-1983 19-12-1978
US 4889430	A 26-12-1989	DE DE EP JP	3815061 C 58901917 D 0340407 A 2147228 A		20-04-1989 03-09-1992 08-11-1989 06-06-1990
US 2802238	A 13-08-1957	BE DE FR GB	533182 A 1037118 B 1114047 A 766608 A		

THIS PAGE BLANK (USPTO)